



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 13 698 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
C07 J 1/00
A 61 K 31/565
A 61 L 15/44

⑳ Aktenzeichen: 196 13 698.9
㉔ Anmeldetag: 1. 4. 96
㉓ Offenlegungstag: 23. 1. 97

DE 196 13 698 A 1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
17.07.95 DE 195267893

㉗ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉚ Erfinder:
Lipp, Ralph, Dr., 10717 Berlin, DE; Ewers, Christian
L.J., Dr., 10318 Berlin, DE; Günther, Clemens, Dr.,
13357 Berlin, DE; Riedl, Jutta, Dr., 10557 Berlin, DE;
Täuber, Ulrich, Dr., 13353 Berlin, DE

⑤4 Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend Ester des
13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons

⑤7 Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben,
welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Ester des
13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-
4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen in Esterrest
gegebenenfalls in Kombination mit einem oder zwei Estro-
gen(en) enthält.

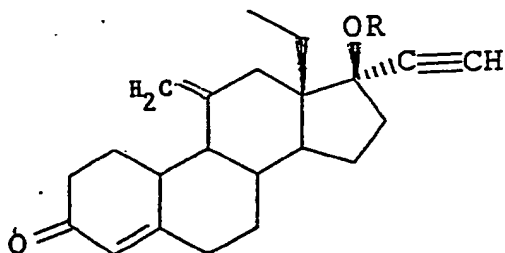
DE 196 13 698 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) enthält.

Diese Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin R einen Acylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Vorzugsweise betrifft die Erfindung solche Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen im Acylrest und insbesondere solche Mittel die Alkanylester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest enthalten. Als geeignete bislang unbekannte Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons seien dessen Acetat, dessen Butyrat und insbesondere dessen Hexanoat besonders hervorgehoben, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind und deren Herstellung an späterer Stelle beschrieben wird.

13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst ist bekanntlich eine Substanz mit außergewöhnlich hoher gestagener Wirksamkeit, welche in Form ihres Prodrugs 13-Ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-17 β -ol (J. of Steroid Biochem., 14, 1981, 175ff und Europ. J. of Clin. Pharmacol. 15 1979, 349ff), in Kombination mit estrogen wirksamen Verbindungen zur Herstellung von oral zu applizierenden Mitteln mit konzeptionsverhindernder Wirkung (Marvelon®) verwendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons überraschenderweise gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogenen oft besser zur Herstellung eines Mittels zur transdermalen Applikation der Wirkstoffe verwendet werden kann, als Kombinationspräparate, die das 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst enthalten.

Durch die Veresterung der 17 β -ständigen Hydroxylgruppe des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons werden die physikochemischen Eigenschaften dieser Substanz gezielt und bioreversibel im Sinne einer Pro-drug-Bildung verändert.

Vergleicht man die Hautpenetration des Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-

17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit der seiner Ester, so zeichnen sich letztere im allgemeinen durch deutlich höhere transdermale Flüsse aus. Dies gilt vor allem bei der Verarbeitung der Ester in Matrix-Transdermalsystemen, wie beispielsweise solche vom Acrylat-Typ (wie sie an späterer Stelle in Beispiel 2 beschrieben sind).

Die außergewöhnlich hohen transdermalen Flüsse erklären sich insbesondere aus den überraschend günstigen Löslichkeiten, die für die genannten Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons in den üblichen Hauthaftklebern und deren Mischungen mit Cosolventien respektive Penetrationsverstärkern gefunden wurden. Aufgrund dieser Eigenschaft können nun erstmals hochbeladene und stabile Matrixtransdermalsysteme mit molekulardispers verteilten Pro-drugs hergestellt werden. Selbst Wirkstoffbeladungen, die auf molekularer Basis um den Faktor 15 höher sind als die vergleichbaren für 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst realisierbaren, führen zu stabilen Systemen. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on-haltigen Systemen, die aus der WO 94/04157 vorbekannt sind, da das Konzentrationsgefälle zwischen Transdermalsystemen und Haut maßgeblich für die Höhe der erreichbaren transdermalen Flüsse verantwortlich ist.

So ist es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels möglich, mit vergleichsweise kleinen Transdermalsystemen hohe gleichmäßige Flüsse von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons zu erzielen.

Es wurde bereits erwähnt, daß das erfindungsgemäße Mittel neben dem Gestagen noch ein oder mehrere Estrogene enthalten kann. Geeignete Estrogene sind beispielsweise das Estradiol, das Estriol, das Ethinylestradiol, das Mestranol, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 88/01275), das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) und deren Ester (EP-A 163596), wie das Estradioldipropionat, das Estradioldihexanoat und das Estradioldidecanoat. Diese erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben 1 oder 2 Gestodenen vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 Estrogen(e).

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate kann der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln und/oder penetrationsverstärkenden Mitteln gelöst oder suspendiert werden. Die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen können mit den üblichen Hilfsstoffen, wie Matrixbildnern und Bakteriziden versetzt und gegebenenfalls nach Sterilisation in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Andererseits ist es aber auch möglich, diese Lösungen oder Suspensionen unter Einbeziehung von Emulgatoren und Wasser zu Lotionen oder Salben weiterzuverarbeiten. Man kann auch — gegebenenfalls unter Zugabe von Treibgas — Sprays herstellen, die in den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Fettsäureester, die sich penetrationverstärkende Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure oder Ölsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester oder Monoglycerinester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure oder Ölsäure, wie deren Methylester, deren Isopropylester oder deren Monoglycerinester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidderivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Diethylenglycolmonoethylether oder Dimethylisobutylid. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, das auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons üblicherweise 0,01 bis 40 Gewichtsprozent. Bei den Estrogenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfall mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen im Plasma, nach dermalen Applikation ausgewählter erfindungsgemäßer Systeme ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Estrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von dem Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons zu dem oder den Estrogen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5 : 1 bis 1 : 10.

Die therapeutisch erforderliche transdermale Tagesdosis ist indikationsabhängig und liegt im Bereich von ca. 30—120 μ g 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on pro Tag. Die Ester des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons werden equimolar dosiert, um die Molekulargewichtserhöhung durch die Prodrug-Bildung zu berücksichtigen. Beispielsweise beträgt die Tagesdosis für das 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on ca. 40—150 μ g. Bezogen auf ein Transdermalsystem mit 20 cm² Fläche bedeutet dies, daß transdermale Flüsse von bis zu 0,3 μ g des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on/cm²/h erforderlich sind. In in vitro-Studien mit geeigneten Formulierungen konnte gezeigt werden, daß diese deutlich übertroffen werden.

Eine sehr gleichmäßige Applikation mit eingestellter

Dosierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches kann man erzielen, wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) einbettet. Geeignete transdermale therapeutische Systeme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984—1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328—2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

a) einer undurchlässigen Deckschicht, in bis drei an der Deckschicht haftenden, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons

gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschten falls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehenen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder

c) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons, gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir(e), ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en) einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von bis zu 40 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0—40 Gewichtsprozent eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30—70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht eine zweite und gewünschtenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff, penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren

Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete Lösungsmittel und penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise die bereits erwähnten Flüssigkeiten dieser Art. Als medizinisch übliche Kleber eignen sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke, wie zum Beispiel Polyisobutylene. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkeit können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig machende Harze und Öle zugesetzt werden. Darüber hinaus können Kristallisationsinhibitoren wie zum Beispiel Kollidon® VA 64 zur Erhöhung der physikalischen Stabilität des Systems eingesetzt werden wie beispielsweise in der WO 93/08797 beschrieben.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluoropolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 µm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 µm. Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm².

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das den oder die Ester des 13-Ethyl-17β-hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-ons und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten die Estrogene und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrizes nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthaftkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein bis drei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, den oder die Ester des 13-Ethyl-17β-hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on, gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischenräume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesen Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a.

Ein transdermales therapeutisches Reservoirsystem gemäß Variante c kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt dargestellt werden:

Eine undurchlässige Folie wird durch Wärme und/oder Zug so verformt, daß eine bis drei 0,1 bis 3 ml fassende

Ausbuchtungen entstehen. Diese wird mit einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension enthaltend 1—50 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einem penetrationsverstärkenden Mittel gefüllt. Die wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension kann auch mit bis zu 10 Gewichtsprozent Matrixbildner verdickt sein.

Als Abdeckung des Reservoirs zur Haut hin dient eine aufgeschweißte oder aufgeklebte durchlässige Polymerschicht, auf welche eine durchlässige Hauthaftkleberschicht und eine abziehbare Schutzschicht angebracht wird.

Es können bei diesem System die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200 µm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei oder drei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirn ist es oft zweckmäßig in dem einen oder die Ester des 13-Ethyl-17β-hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-ons und in dem anderen das oder die Estrogene einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelreservoirn nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Im Falle der Matrixsysteme gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden. Im Falle der Reservoirsysteme gemäß Variante c ist es möglich, die einzelnen Reservoirn mit unterschiedlich durchlässigen Polymerschichten zu versehen um so den Diffusionsfluß der einzelnen Wirkstoffe den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigefügten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht. Fig. 3 zeigt die Aufsicht auf dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes ein-kammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 9, dem Arzneimittelreservoir 10, der durchlässigen Polymerschicht 11 und der Hauthaftkleberschicht 12.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes zweikammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 13, den beiden halbkreisförmigen

migen Arzneimittelreservoir 14 und 15, der durchlässigen Polymerschicht 16 und der Hauthaftkleberschicht 17.

Neben transdermalen therapeutischen Systemen eignen sich auch weitere galenische Zubereitungen zur transdermalen Applikation der Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons.

Ein Emulsionsgel zur transdermalen Applikation besteht beispielsweise aus dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, penetrationsverstärkenden Mitteln, Emulgatoren (wobei amphiphile Vertreter der penetrationsverstärkenden Mittel als Emulgatoren dienen können) und gegebenenfalls Matrixbildnern. Eine typische Rezeptur besteht aus 0,1–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0–10 Gewichtsprozent Emulgator, 0–5 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 50 Gewichtsprozent penetrationsverstärkenden Mitteln und Wasser zu 100 Gewichtsprozent. Das Mittel wird in üblicher Weise emulgiert, und erforderlichenfalls mit den üblichen Antioxidantien, Konservierungsstoffen etc. versetzt.

Einphasige Gele erhält man beispielsweise durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches in Lösungsmitteln wie Wasser, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, gegebenenfalls unter Zusatz von penetrationsverstärkenden Mitteln und verdicken mit Matrixbildnern.

Typische Rezepturen für solche Gele enthalten 0,01–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1–20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 40 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit dem Lösungsmittel zu 100 Gewichtsprozent.

Auch diese Gele können gewünschtenfalls Antioxidantien, Konservierungsstoffe etc. enthalten.

Eine typische Sprayrezeptur ist beispielsweise folgende:

1–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0–20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0–60 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit Lösungsmitteln und gegebenenfalls Treibmitteln zu 100%. Verwendet man Druckgaspackungen, so kann das Treibmittel entfallen.

Die erfindungsgemäßen Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on-enthaltenden Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls estrogenhaltigen Präparate auch zur Konzeptionsverhütung Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspiegel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Estrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die estrogenfreie Monotherapie der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brusterkrankungen oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Estrogenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchpak® 1009 des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard® 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchpak® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichel® J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Polyisobutyl-Kleber vom Typ Oppanol® B 15SF des Herstellers BASF, Polyacrylatester-Kleber vom Typ Gelva® Monsanto, Silikonklebstoff vom Typ X-7-4502 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel® HXF des Herstellers Hercules und als Kristallisationinhibitoren Kollidon® 12 PF sowie Kollidon® VA64 des Herstellers BASF.

A: Mittel zur transdermalen Applikation

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50%igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Rühren nacheinander 0,8 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on und 8,0 g Dimethylisoborbid eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 80 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylsäureester in Ethylacetat (g:g) werden unter Rühren 10 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on eingetragen und aufbereitet, wie in Beispiel 1 beschrieben.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 8 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 3

In 170 g einer 50%igen Lösung von Polyisobutyl-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander 5,0 g 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on und 10,0 g Isopropylmyristat unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschlie-

Bend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 4

Zu 112 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander 3,5 g Estradiol 3,5 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on 7,0 g Isopropylmyristat unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 5 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und Ester des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 5

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung 1,0 mg 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on, 5,0 mg Isopropylmyristat, 34 mg Acrylatkleberfeststoff und 10 mg Kollidon® VA64 und hat eine Fläche von 5 cm².

Das Matrixsystem II besteht aus der mit einer Polyesterfolie 5 versehenen Matrixschicht 6 folgender Zusammensetzung 2,0 mg Estradiol, 10,0 mg Isopropylmyristat, 68 mg Acrylatkleberfeststoffe und 20 mg Kollidon® VA64 und hat eine Fläche von 10 cm².

Beide Matrixsysteme werden auf eine mit Haftkleber beschichtete Abdeckfolie aufgeklebt, wie Fig. 3 zeigt. Nach Kaschieren und Ausstanzen entstehen so Pflaster der in Fig. 2 und 3 gezeigten Art.

Beispiel 6

Eine Polyesterfolie von 7,4 cm Durchmesser wird mittels Zug und Wärme so verformt, daß eine runde Ausbuchtung von 10 cm² Fläche entsteht. Diese wird mit 1 ml einer Lösung von 2,5 mg Ethinyl-estradiol und 2,5 mg 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on in Dimethylisobutylid gefüllt. Eine Polypropylen- oder Celluloseacetatbutyrat-Folie wird am Rand aufgeschweißt. Je nach Druck pro Zeiteinheit liegt die Siegeltemperatur zwischen 70°C und 100°C. Auf die durchlässige Polymerschicht wird Haftkleberfolie transferiert. Das Pflaster wird mit einem Liner versehen und in Aluminiumfolie verpackt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein Pflaster dieser Art ohne Liner.

Beispiel 7

Analog Beispiel 6 wird eine Polyesterfolie so verformt, daß zwei halbkreisförmige, durch einen Steg voneinander getrennte Ausbuchtungen von je 7,5 cm² Fläche entstehen.

Reservoir I wird mit 0,75 ml einer Suspension von 1,5 mg 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on in 1,2-Propandiol und Reservoir II mit 0,75 ml einer solchen von 3,0 mg Estradiol in 1,2-Propandiol gefüllt. Die weitere Fertigstellung des Pflasters erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein derartiges Pflaster ohne Liner.

Beispiel 8

In 76,78 g Ethanol (96 Vol %ig) oder Isopropanol werden nacheinander 0,2 g Estradiol, 0,02 g 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on 10,0 g 1,2-Propandiol und 10,0 g Isopropylmyristat gelöst. Dann setzt man der Lösung 3 g Hydroxypropylcellulose zu und entfernt aus ihr die Luft. Nach 2 Stunden Quellzeit wird das Gel in Aluminiumtuben mit dreifacher Innenschutzlackierung abgefüllt.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine homogene Wirkstoffverteilung im Gel mit Werten von 95% bei 105% des Sollwertes.

Beispiel 9

20,00 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in Arzneiflaschen á 5 ml abgefüllt.

B: Synthesen

Beispiel 1

5 g 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on werden in 34,5 ml (150 mmol) Hexansäureanhydrid suspendiert, mit 1,04 g N,N-Dimethylaminopyridin versetzt und eine Stunde lang bei 0°C und weitere 18 Stunden lang bei 20°C gerührt. Dann kühlt man die Mischung erneut auf 0°C, versetzt sie mit 2,0 g Kaliumcarbonat und 12,5 ml Methanol, rührt 3 Stunden lang und versetzt mit 10 ml Wasser. Man extrahiert die Mischung mit Essigsäureethylester, wäscht den Essigester-Extrakt, trocknet ihn über Natriumsulfat und engt ihn im Vakuum ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Hexan-Essigsäureethylester 100:0 bis 80:20 chromatographiert und man erhält 5,85 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 123–124°C.

Beispiel 2

Unter den Bedingungen des Beispiels 1, aber unter Verwendung von Acetanhydrid wird das 17 β -Acetyl-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 170–171°C hergestellt.

Beispiel 3

Unter den Bedingungen des Beispiels 1, aber unter

Verwendung von Buttersäureanhydrid wird das 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 118–119°C hergestellt.

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es ein bis drei Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons und/oder mit einem bis drei Estrogen(en) enthält.
2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen im Esterrest enthält.
3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest enthält.
4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Estrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol, Mestranol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
5. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (ITS) ist.
6. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus
 - a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an der Deckschicht haftenden, der oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckte lassende, mittels einer undurchlässigen Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - c) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons, gegebenenfalls das oder die

Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir(e), ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en), einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

7. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wirkstoffhaltige Matrixschicht oder ein Arzneimittelreservoir enthält.
8. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zwei oder drei wirkstoffhaltige Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirs enthält.
9. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder die Arzneimittelreservoirs unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.
10. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches.
11. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Estrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,17 α -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,16 α ,17 α -triol, oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
12. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
13. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transdermales therapeutisches System gemäß Patentanspruch 6 bis 9 ist.
14. Verwendung von estrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 zur transdermalen Kontrazeption, zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.
15. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 gegebenenfalls in Kombination mit estrogenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation und zur transdermalen Kontrazeption.

16. Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest.

17. 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on. 5

18. 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on.

19. 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on. 10

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

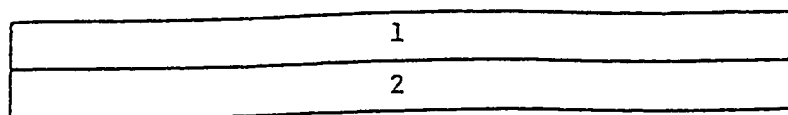


Fig. 1

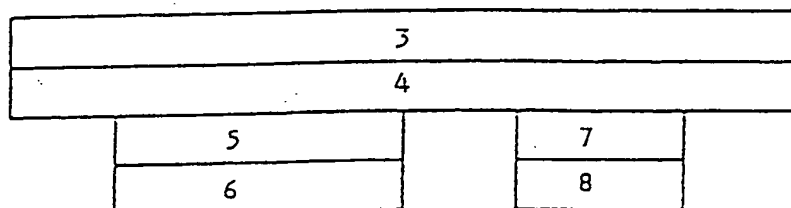


Fig. 2

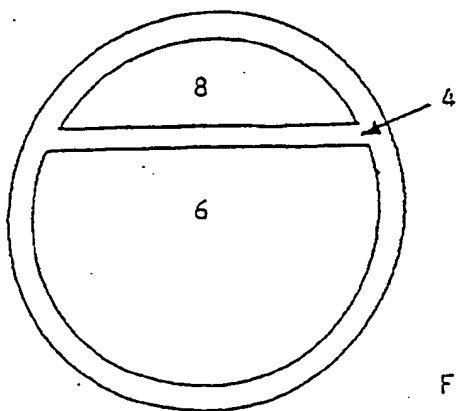


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.